

PCT/JPGO/06908

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

04.10.00

JPO0/6908

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1999年10月 5日

REC'D 28 NOV 2000

WIPO PCT

出 願 番 号

Application Number:

平成11年特許願第284495号

出 願 人

Applicant (s):

武田薬品工業株式会社

4

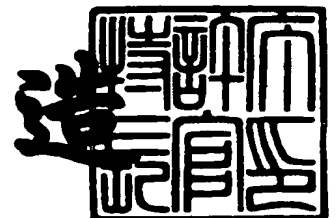
**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年11月10日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3092508

【書類名】 特許願

【整理番号】 A99207

【提出日】 平成11年10月 5日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D233/02
C07D233/20

【発明の名称】 ウレア化合物、その製造法および用途

【請求項の数】 16

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府池田市五月丘5丁目1番3号 武田薬品五月丘寮
内

【氏名】 倉澤 修

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市北区長柄東2丁目3-29-302

【氏名】 今村 真一

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府豊中市桜塚1丁目10番17号

【氏名】 橋口 昌平

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市東平塚586-2番地

【氏名】 西村 紀

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府茨木市大正町2番15-203

【氏名】 神崎 直之

【発明者】

【住所又は居所】 鹿児島県鹿児島市皇徳寺台3丁目54番19号

【氏名】 馬場 昌範

【特許出願人】

【識別番号】 000002934

【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100114041

【弁理士】

【氏名又は名称】 高橋 秀一

【選任した代理人】

【識別番号】 100110456

【弁理士】

【氏名又は名称】 内山 務

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9909276

【包括委任状番号】 9721047

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

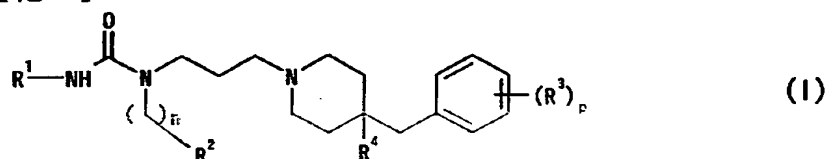
【発明の名称】 ウレア化合物、その製造法および用途

【特許請求の範囲】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式：

【化 1】



(式中、 R^1 は置換基を有していてもよい炭化水素基を、 R^2 は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 R^3 はハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキル、置換基を有していてもよい C_{1-4} アルコキシ、置換基を有していてもよいアミノ基、ニトロ基またはシアノ基を、 R^4 は水素原子または水酸基を、 n は0または1を、 p は0または1ないし4の整数を示す。)で表される化合物またはその塩。

【請求項 2】 R^1 が置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい C_{1-4} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキルチオ基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノ基、ハロゲン原子、ニトロ基およびシアノ基から選ばれた1～4個の置換基を有していてもよい炭化水素基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】 R^2 が置換基を有していてもよい環状炭化水素基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】 R^3 がハロゲンである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】 請求項 1 記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

【請求項 6】 請求項 1 記載の化合物、その塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

【請求項 7】ケモカインレセプター拮抗剤である請求項 6 記載の組成物。

【請求項 8】CCR 5 拮抗剤である請求項 6 記載の組成物。

【請求項 9】HIV の感染症の予防・治療剤である請求項 6 記載の組成物。

【請求項 10】AIDS の予防・治療剤である請求項 6 記載の組成物。

【請求項 11】AIDS の病態進行抑制剤である請求項 6 記載の組成物。

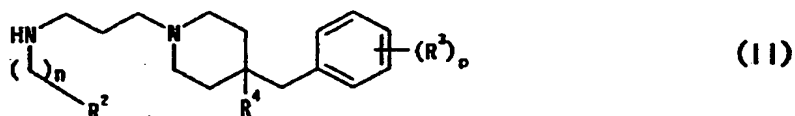
【請求項 12】さらにプロテアーゼ阻害剤または／および逆転写酵素阻害剤を組み合わせてなる請求項 9 記載の組成物。

【請求項 13】逆転写酵素阻害剤がジドブジン、ジダノシン、ザルシタピン、ラミブジン、スタブジン、アバカビル、ネビラピン、デラビルジンまたはエファビレンツである請求項 12 記載の組成物。

【請求項 14】プロテアーゼ阻害剤がサキナビル、リトナビル、インジナビルまたはネルフィナビルである請求項 12 記載の組成物。

【請求項 15】式：

【化 2】



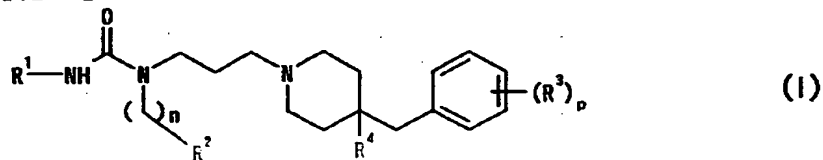
(式中、 R^2 は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 R^3 はハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキル、置換基を有していてもよい C_{1-4} アルコキシ、置換基を有していてもよいアミノ基、ニトロ基またはシアノ基を、 R^4 は水素原子または水酸基を、 n は 0 または 1 を、 p は 0 または 1 ないし 4 の整数を示す。) で表わされる化合物またはその塩と式：

【化 3】



(式中、 R^1 は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。) で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式：

【化 4】



(式中、各記号は前記と同意義である。) で表される化合物またはその塩の製造法。

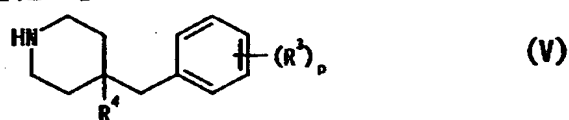
【請求項 16】 式：

【化 5】



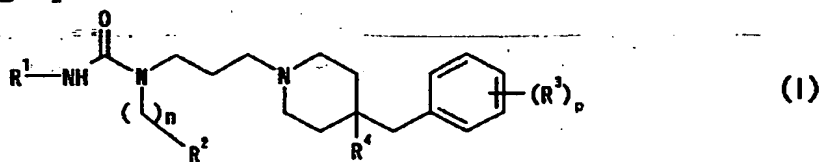
(式中、 R^1 は置換基を有していてもよい炭化水素基を、 R^2 は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 n は0または1を、 X は脱離基を示す。) で表される化合物またはその塩と式：

【化 6】



(式中、 R^3 はハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキル、置換基を有していてもよい C_{1-4} アルコキシ、置換基を有していてもよいアミノ基、ニトロ基またはシアノ基を、 R^4 は水素原子または水酸基を、 p は0または1ないし4の整数を示す。) で表される化合物またはその塩とを塩基の存在下反応させることを特徴とする式：

【化 7】



(式中、各記号は前記と同意義である。) で表される化合物またはその塩の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、後天性免疫不全症候群の治療に有用なウレア化合物、その製造法および用途に関する。

【0002】

【従来の技術】

近年、AIDS（後天性免疫不全症候群）の治療法としてHIV（ヒト免疫不全ウイルス）プロテアーゼ阻害剤が開発され、従来から使用されてきた2つのHIV逆転写酵素阻害剤と組み合わせることにより、AIDSの治療が格段に進歩したが、AIDS撲滅のためには未だ十分とは言えず、さらに別の作用機構に基づく新しい抗AIDS薬の開発が望まれている。

HIVが標的細胞に侵入する際のレセプターとして、CD4が以前から知られているが、最近になってマクロファージ指向性HIVのセカンドレセプターとしてCCR5、T細胞指向性のセカンドレセプターとしてCXCR4と呼ばれる7回膜貫通型でGタンパク質共役型ケモカインレセプターがそれぞれ見い出されており、これらのケモカインレセプターがHIVの感染成立・伝播に必須の役割を果たしていると考えられている。事実、度重なる暴露にもかかわらずHIV感染に抵抗性を示したヒトは、そのCCR5遺伝子がホモに欠失した変異をもっていたとの報告もある。したがって、CCR5拮抗物質は、新しい抗HIV薬となることが期待されている。

【0003】

現在ケモカインレセプター拮抗剤としては、芳香族ウレア誘導体(J. Biol. Chem., 1998, 273, 10095-10098.), ベンズジアゼピン誘導体(特開平9-249570), サイクラム誘導体(Nat. Med., 1998, 4, 72-77.), スピロピペリジン誘導体(W098/25604, 25605.), アクリジン誘導体(W098/30218), キサンテン誘導体(W098/04554), ハロペリドール誘導体(J. Biol. Chem., 1998, 273, 15687-15692., W098/24325, 02151.), ベンズアゾシン系化合物(特開平9-25572), ベンズイミダゾール誘導体(W098/06703), ピペラジンおよびジアゼピン誘導体(W097/44329), 3位二置換ピペリ

ジン誘導体(特開平9-249566)、4位置換ピペリジン誘導体(W099/04794)、置換ピロリジン誘導体(W099/09984、W099/38514)等が知られているが、現在までにCCR5拮抗物質がAIDSの治療薬として開発された例は未だない。

CCR5拮抗作用に基づく抗AIDS薬を探索するためには、CCR5遺伝子をヒト組織由来のcDNAライブラリーよりクローン化して動物細胞用発現ベクターに連結し、動物細胞に導入してCCR5発現細胞株を取得する必要がある。次にこの形質転換細胞株を用いて、天然のリガンドであるCCケモカインRANTESがCCR5に結合するのを強く阻害する化合物をスクリーニングしなければならないが、本拮抗作用を有する低分子化合物の報告は見当たらない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明者らは、CCR5拮抗作用を有する化合物につき鋭意検討した結果、下記一般式(I)で表わされる化合物又はその塩が、優れたCCR5拮抗作用を示すとともに、ヒト末梢血単核球細胞へのHIV感染、特にAIDSの予防・治療薬として有用であること、さらに経口での吸収性が優れていることを見出し、これに基づいて本発明を完成した。

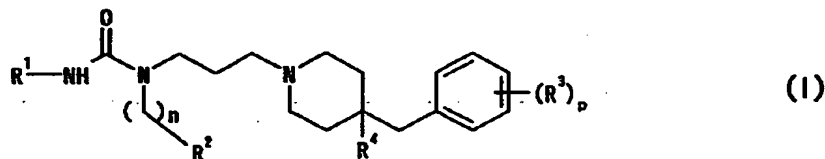
【0005】

【課題を解決するための手段】

すなわち、本発明は、

(1) 式:

【化8】



(式中、 R^1 は置換基を有していてもよい炭化水素基を、 R^2 は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 R^3 はハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキル、置換基を有していてもよい C_{1-4} アルコキシ、置換基を有していてもよいアミノ基、ニトロ基またはシアノ基を、 R^4 は水素原子または水酸基を、 n は0または1を、 p は0または1

ないし 4 の整数を示す。) で表される化合物またはその塩、

(2) R^1 が置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよい C_{1-4} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキルチオ基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノ基、ハロゲン原子、ニトロ基およびシアノ基から選ばれた 1 ~ 4 個で置換基を有していてもよい炭化水素基である上記

(1) 記載の化合物、

(3) R^2 が置換基を有していてもよい環状炭化水素基である上記 (1) 記載の化合物、

(4) R^3 がハロゲンである上記 (1) 記載の化合物、

(5) 上記 (1) 記載の化合物またはその塩のプロドラッグ、

(6) 上記 (1) 記載の化合物、その塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物、

(7) ケモカインレセプター拮抗剤である上記 (6) 記載の組成物、

(8) CCR5 拮抗剤である上記 (6) 記載の組成物、

(9) HIV の感染症の予防・治療剤である上記 (6) 記載の組成物、

【0006】

(10) AIDS の予防・治療剤である上記 (6) 記載の組成物、

(11) AIDS の病態進行抑制剤である上記 (6) 記載の組成物、

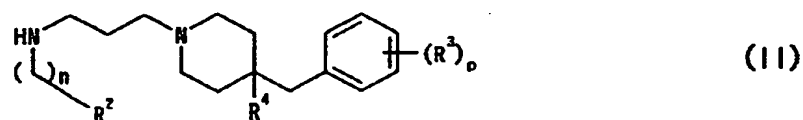
(12) さらにプロテアーゼ阻害剤または／および逆転写酵素阻害剤を組み合わせてなる上記 (9) 記載の組成物、

(13) 逆転写酵素阻害剤がジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、ラミブジン、スタブジン、アバカビル、ネビラビン、デラビルジンまたはエファビレンツである上記 (12) 記載の組成物、

(14) プロテアーゼ阻害剤がサキナビル、リトナビル、インジナビルまたはネルフィナビルである上記 (12) 記載の組成物、

(15) 式：

【化 9】



(式中、各記号は前記と同意義である。) で表わされる化合物またはその塩と式

【化 1 0】



(式中、 R^1 は前記と同意義である。) で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式 (I) で表される化合物またはその塩の製造法、

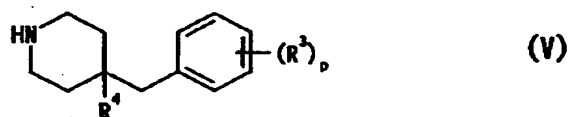
(16) 式:

【化 1 1】



(式中、Xは脱離基を示し、他の記号は前記と同意義である。) で表される化合物またはその塩と式:

【化 1 2】



(式中、各記号は前記と同意義である) で表される化合物またはその塩とを塩基の存在下反応させることを特徴とする式 (I) で表される化合物またはその塩の製造法に関する。

【0 0 0 7】

R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基及びアリール基等が挙げられる。該脂肪族鎖式炭化水素基としては例えばメチル、エチル、 n -

プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、*n*-ヘキシル、イソヘキシルなどの C_{1-6} アルキル基などが、該脂環式炭化水素基としては例えばシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどの C_{5-8} シクロアルキル基などが、該アリール基としては例えばフェニル、ナフチル（1-ナフチル、2-ナフチル）などの C_{6-14} アリール基等が好ましい。

R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、置換基を有していてもよい C_{1-4} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキルチオ基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-4} アルカノイル基、置換基を有していてもよいアミノ基、ニトロ基、シアノ基などが挙げられる。該「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、 R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」と同様なものが挙げられ、なかでも C_{1-6} アルキル基、 C_{5-8} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基が好ましい。これらの例も R^1 で述べたものが挙げられる。置換基を有していてもよい炭化水素基における置換基としては、たとえば低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ等の C_{1-6} アルコキシ基等）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル等の C_{1-6} アルキル基等）、低級アルキニル基（例えば、ビニル、プロペニル、2-プロペニル、ブテニル、イソブテニルなどの C_{1-4} アルキニル基）、アミノ基、水酸基、シアノ基、アミジノ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1又は3個置換していてもよい。

【0008】

該「置換基を有していてもよい複素環基」(R^1 で示される置換基を有していてもよい炭化水素基における置換基)における「複素環基」としては、例えば、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環

基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等が挙げられる。

該芳香族複素環基としては、芳香族単環式複素環基（例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等）などの5ないし6員の芳香族単環式複素環基及び芳香族縮合複素環基（例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1,2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジニル等）などの8~12員の芳香族縮合複素環基（好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環）などが挙げられる。

【0009】

該非芳香族複素環基としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジ

ル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3～8員（好ましくは5～6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）などが挙げられる。

該「置換されていてもよい複素環基」（ R^1 で示される置換基を有していてもよい炭化水素基における置換基）における「置換基」としては R^1 で示される置換基を有していてもよい炭化水素基における「置換基」である「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」と同様なものが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい C_{1-4} アルコキシ基」における「 C_{1-4} アルコキシ基」としてはたとえばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシなどが、

該「置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキルチオ基」における「 C_{1-4} アルキルチオ基」としては、たとえばメチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオ、イソブチルチオ、*tert*-ブチルチオなどが、該「置換基を有していてもよい C_{2-6} アルコキシカルボニル基」における「 C_{2-6} アルコキシカルボニル基」としては、たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、*n*-ペンチルオキシカルボニルなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよい C_{1-4} アルコキシ基」、該「置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキルチオ基」および該「置換基を有していてもよい C_{2-6} アルコキシカルボニル基」における置換基としては「置換基を有していてもよい炭化水素基」における置換基と同様なものが挙げられ、該「 C_{1-4} アルカノイル基」としては例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイルなどが挙げられる。

【0010】

該「置換基を有していてもよいアミノ基」における置換基としては、例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等）、アシル基（ C_{1-6} アルカノイル（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル

等)、ベンゾイル等)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル(例えばトリフルオロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等)等が挙げられるが、「置換基を有していてもよいアミノ基」における「アミノ基」は、置換されていてもよいイミドイル基(例えば、 C_{1-6} アルキルイミドイル、ホルミルイミドイル、アミジノ等)などで置換されていてもよく、また、2個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノ基としては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、1-ピペラジニル及び4位に低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等)、アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等の C_{7-10} アラルキル基等)、アリール基(例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の C_{6-10} アリール基等)等を有していてもよい1-ピペラジニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の環状アミノ基などが挙げられる。

R^2 で示される「置換基を有していてもよい環状炭化水素基」における「環状炭化水素基」としては脂環式炭化水素基およびアリール基が挙げられる。

【0011】

該脂環式炭化水素基としては、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカンジエニル基等の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素基が挙げられる。好ましくはシクロアルキル基である。該シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等の C_{3-9} シクロアルキル(好ましくは C_{3-8} シクロアルキル等)等、また1-インダニル、2-インダニルなどの縮合環が挙げられる。該シクロアルケニル基としては、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル等の C_{3-6} シクロアルケニル基等が挙げられる。該シクロアルカンジエニル基としては、例えば2,4-シクロペンタンジエン-1-イル、2,4-シク

ロヘキサンジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサンジエン-1-イル等の C_{4-6} シクロアルカンジエニル基等が挙げられ、中でもシクロヘキシル等飽和脂環式炭化水素基が好ましい。

該アリール基としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、4-インダニル、5-インダニル等の C_{6-14} アリール基等が好ましく、中でもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が特に好ましい。

R^2 で示される「置換基を有していてもよい環状炭化水素基」における「置換基」としては R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」として述べた「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」と同様なものが挙げられる。

R^2 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」として述べた「置換基を有していてもよい複素環基」と同様なものが挙げられる。

R^3 で示されるハロゲン原子としては、たとえばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが、挙げられる。

【0012】

R^3 で示される「置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキル」における「 C_{1-4} アルキル」としてはたとえばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチルなどが挙げられる。

R^3 で示される「置換基を有していてもよい C_{1-4} アルコキシ」における「 C_{1-4} アルコキシ」としては、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシなどが挙げられる。

R^3 で示される「置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキル」、「置換基を有していてもよい C_{1-4} アルコキシ基」における「置換基」としては「置換基を有していてもよい炭化水素基」における置換基と同様なものが挙げられる。

R^3 で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」における置換基としては、例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等

)、アシル基 (C_{1-6} アルカノイル (例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等)、ベンゾイル等)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル (例えばトリフルオロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等) 等が挙げられるが、「置換基を有していてもよいアミノ基」における「アミノ基」は、置換されていてもよいイミドイル基 (例えば、 C_{1-6} アルキルイミドイル、ホルミルイミドイル、アミジノ等) などで置換されていてもよく、また、2 個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノ基としては、例えば 1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、1-ピペラジニル及び 4 位に低級アルキル基 (例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等)、アラルキル基 (例えばベンジル、フェネチル等の C_{7-10} アラルキル基等)、アリール基 (例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の C_{6-10} アリール基等) 等を有していてもよい 1-ピペラジニル等の 3~8 員 (好ましくは 5~6 員) の環状アミノ基などが挙げられる。

【0013】

X で示される脱離基としては、たとえばハロゲン原子 (例、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など)、アルキルまたはアリールスルホニルオキシ基 (例、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、*p*-トルエンスルホニルオキシなど) などが挙げられる。

本発明の式 (I) で表わされる化合物の塩としては酸付加塩、例えば無機酸塩 (例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩など)、有機酸塩 (例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩など) 等のほか、塩基との塩 (たとえば、カリウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリメチルアミン塩、トリエチルア

ミン塩、tert-ブチルジメチルアミン塩、ジベンジルメチルアミン塩、ベンジルジメチルアミン塩、N,N-ジメチルアニリン塩、ピリジン塩、キノリン塩などの有機塩基との塩)を形成していてもよい。

尚、一般式(I)で表わされる化合物またはその塩は水和物であってもよく、以下、塩、水和物も含め化合物(I)と称する。

【0014】

化合物(I)のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応によりCCR5阻害作用を有する化合物(I)に変換する化合物をいう。

化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物(例、化合物(I)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)；化合物(I)が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、化合物(I)の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)；化合物(I)がカルボキシル基を有する場合該カルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物(例、化合物(I)のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など)；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって製造することができる。

また、化合物(I)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(I)に変化するものであってもよい。

化合物 (I) のプロドラッグはそれ自身であっても、薬理学的に許容される塩であってもよい。このような塩としては、化合物 (I) のプロドラッグがカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基 (例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等) や有機塩基 (例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミンなどの有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等) などとの塩が挙げられる。

【0015】

化合物 (I) のプロドラッグがアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸 (例、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等)、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩が挙げられる。

また、化合物 (I) のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。

化合物 (I) は分子内に 1 ないしそれより多い不斉炭素を有する場合があるが、これら不斉炭素に関し R 配置、S 配置のいずれも本発明に包含される。

本明細書において特に断らない限り、低級アルキル基、低級アルコキシ基等で示す「低級」とは炭素数 1-6 の鎖状、分枝状、または環状の炭素鎖を意味する。

式 (II) ~ (VI) で表される化合物において、塩基性基または酸性基を有する化合物はそれぞれ酸付加塩との塩または塩基との塩を形成しうる。これらの酸付加塩および塩基との塩は前記式 (I) で表される化合物の塩として述べたものと同様のものが挙げられる。以下それぞれの式で表される化合物をその塩を含めて化合物 (式の符号) と略す。たとえば式 (II) で表される化合物およびその塩を単に化合物 (II) という。

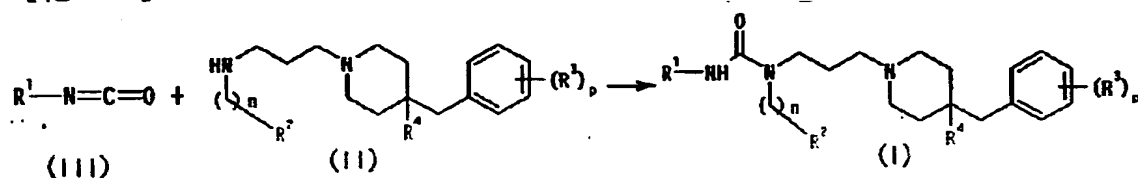
【0016】

化合物 (I) は、例えば以下に示される方法等によって製造される。

製造法 1

下式で示すとおり、化合物（II）と化合物（III）とを反応させることにより化合物（I）を製造することができる。

【化 1 3】



(式中、各記号は前記と同意義である。)

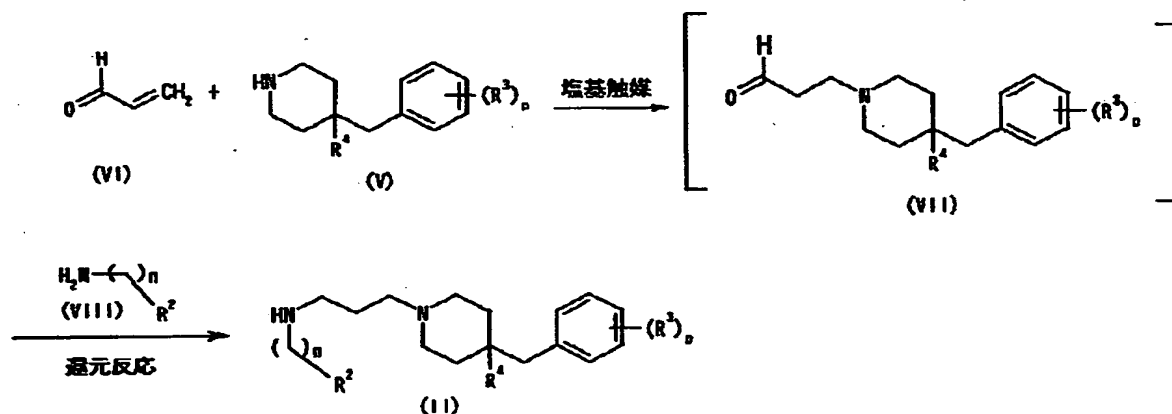
この反応は、通常反応に不活性な溶媒中で行われる。該溶媒としては、たとえばエーテル系溶媒（例、エチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど）、ハロゲン系溶媒（例、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなど）、芳香族系溶媒（例、トルエン、クロロベンゼン、キシレンなど）、アセトニトリル、N，N-ジメチルホルミルアミド（DMF）、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、水などを単独あるいはそれらを混合して用いることができる。中でもアセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。この反応は通常化合物（II）に対し、化合物（III）1ないし5当量、好ましくは1ないし3当量反応させることにより行われる。反応温度は-20℃から50℃、好ましくは0℃ないし室温であり、反応時間は通常5分間から100時間である。またこの反応においては塩基を共存させることにより、反応がより円滑に進行する場合もある。該塩基としては、無機塩基、有機塩基ともに有効である。無機塩基の例としては、アルカリ金属やアルカリ土類金属の水酸化物、水素化物、炭酸塩、炭酸水素塩、有機酸塩などがあげられ、中でも炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムが好ましい。有機塩基としてはトリエチルアミンなどの3級アミン類が好ましい。

【0017】

カルボン酸からアシル化する場合には、不活性溶媒中（例えば、ハロゲン系溶媒、アセトニトリル）、化合物（II）1当量に対し1ないし1.5当量のカルボン酸とを1ないし1.5当量のジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）などの脱水縮合剤存在下反応させることにより行われる。この反応は通常室温下に行われ、反応時間は0.5ないし24時間である。

この方法において用いられる化合物（II）はたとえば、Synthetic Comm., 1991, 20, 3167-3180.に記載の方法によって製造することができる。すなわち、アミン類やアミド類の不飽和結合に対する付加反応を利用して、つぎの方法によって製造することができる。

【化14】



（式中、各記号は前記と同意義である。）

アクロレイン（VI）と化合物（V）を反応させ、ついで生成物に還元条件下化合物（VIII）を反応させることにより得ることができる。化合物（VI）と化合物（V）の反応は通常反応に不活性な溶媒中塩基の存在下に行われる。該塩基としては1）強塩基例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物（例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類（例、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルシラジド、ナトリウムヘキサメチルシラジド、カリウムヘキサメチルシラジドなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級ア

ルコキシド（例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシドなど）など、2) 無機塩基例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物（例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩（例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩（例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど）など、3) 有機塩基等例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン、DBU（1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕-7-ウンデセン）、DBN（1,5-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノン-5-エン）などのアミン類あるいはピリジン、イミダゾール、2,6-ルチジンなどの塩基性複素環化合物などが挙げられる。該溶媒としては、前記化合物（II）と化合物（III）との反応において述べた溶媒が挙げられ、これらを単独または混合して用いることができる。この反応において化合物（VII）が得られる。

【0018】

化合物（VII）と化合物（VIII）との反応における還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどが挙げられる。これらの還元剤の使用量は化合物（VII）に対し通常1～10当量、好ましくは1～4当量である。反応温度は-20～50℃、好ましくは0℃～室温であり、反応時間は0.5～24時間である。

接触還元法は触媒量のラネーニッケル、酸化白金、金属パラジウム、パラジウム-炭素などの金属接触と不活性溶媒中（例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、*t*-ブタノール等のアルコール性溶媒）、室温ないし100℃、水素圧が1気圧から100気圧において、1ないし48時間反応させることにより得られる。

この方法において用いられる化合物（II）はたとえばChem. Pharm. Bull. 47(1) 28-36 (1999)、特開昭56-53654などに記載の方法またはそれらに準じた方法により製造することができる。

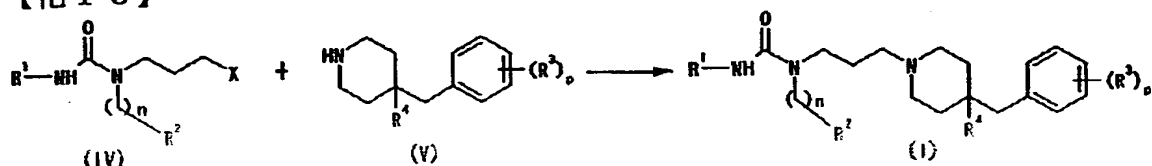
この方法において用いられる化合物（III）はたとえば J. Am. Chem. Soc., 1950

,72,1415., J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 4549. や J. Org. Chem., 1956, 21, 1087. などに記載の方法またはそれらに準じた方法により製造することができる。

製造法 2

下式で示すとおり、化合物 (IV) と化合物 (V) とを反応させることにより化合物 (I) を製造することができる。

【化 15】



(式中、各記号は前記と同意義である。)

この反応は例えば、オーガニックファンクショナルグループプレパレーションズ (ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS) 第2版、アカデミックプレス社 (ACADEMIC PRESS, INC.) 記載の方法に準じて行うことができる。

この反応は通常反応に不活性な溶媒中で行われる。該性溶媒としてアルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルスルホキシド (DMSO) などを単独あるいはそれらを混合して用いることができる。中でもアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、アセトン、エタノールなどが好ましい。反応温度は通常室温ないし 100℃、好ましくは室温ないし 50℃であり反応時間は通常 0.5 ないし 1 日である。この反応は通常は化合物 (IV) に対し 1 ないし 3 当量の塩基を加えるが、必ずしも必須ではない。該塩基としては、上記化合物 (II) と化合物 (III) との反応に用いた塩基を用いることができる。

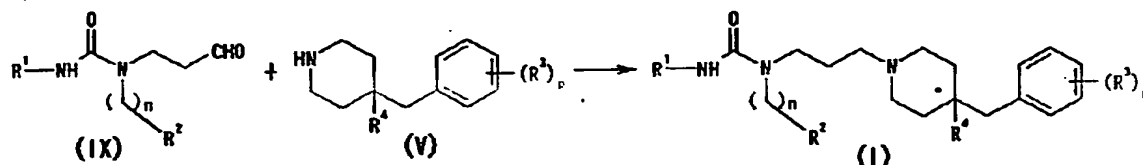
この反応において原料として用いられる化合物 (IV) は化合物 (III) を原料にして公知の一般的方法により合成することができる。

【0019】

製造法 3

化合物 (I) は、下式で示すとおり、式 (IX) で表される化合物と式 (V) で表される化合物とを還元条件下反応させることによって製造することができる。

【化 1 6】



(式中、各記号は前記と同意義である。)

この反応は化合物 (IX) と化合物 (V) とを通常適当な溶媒 (例、水、アルコール系、エーテル系、ハロゲン系、アセトニトリル、これらの 2 種以上の混合溶媒等) 中、必要により、酢酸、トリフルオロ酢酸等の酸性物質を添加し、アルキル基にカルボニル基が付加した化合物 (1 ~ 5 当量、好ましくは 1 ~ 1.5 当量) と、還元剤の存在下に行われる。該還元剤およびその他の条件は製造法 1 記載の方法が利用できる。

この反応において原料として用いられる化合物 (IV) は化合物 (III) を原料にして公知の一般的方法で製造することができる。

【0 0 2 0】

本発明の化合物 (I) は、CCR 拮抗作用、とりわけ強い CCR 5 拮抗作用を有するので、人における種々の HIV の感染症、例えば AIDS の予防ならびに治療のために使用される。本発明の化合物 (I) は、低毒性で安全に使用することができる。

本発明の化合物 (I) は、CCR 5 拮抗剤として、例えば AIDS 予防治療剤および AIDS の病態進行抑制剤として使用することができる。

本発明の化合物は、薬理学的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合して製剤化し、種々の医薬組成物として経口的にまたは非経口的に投与することができるが、経口吸収性がよく錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの経口剤として好ましく投与することができる。

化合物 (I) の 1 日当たりの投与量は、患者の状態や体重、投与の方法により異なるが、経口投与の場合成人 (体重 50 Kg) 1 人当たり活性成分 [化合物 (I)] として約 5 から 1000 mg、好ましくは約 10 から 600 mg であり、

さらに好ましくは約 10～300mg であり、とりわけ好ましくは約 15～150mg であり、1 日当たり 1 回又は 2 から 3 回にわけて投与する。

【0021】

本発明の化合物 (I) は、他の HIV の感染症の予防・治療剤 (特に、AIDS の予防・治療剤) と組み合わせて用いてもよい。この場合、これらの薬物は、別々にあるいは同時に、薬理学的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合して製剤化し、HIV の感染症の予防・治療のための医薬組成物として経口的にまたは非経口的に投与することができる。薬物を別々に製剤化する場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与してもよい。別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与するためのキット製品 (例えば、粉末状の個々の薬物を含有するアンプルと 2 種以上の薬物を使用時に混合して溶解するための希釈剤などを含有する注射用キットなど)、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与するためのキット製品 (例えば、個々の薬物を含有する錠剤を同一または別々の袋に入れ、必要に応じ、薬物を投与する時間の記載欄を設けた、2 種以上の錠剤を同時にあるいは時間差をおいて別々に投与するための錠剤用キットなど) なども本発明の医薬組成物含まれる。

本発明の化合物 (I) と組み合わせて用いられる、他の HIV の感染症の予防・治療剤の具体的な例としては、ジドブジン (zidovudine)、ジダノシン (ddanosine)、ザルシタピン (zalcitabine)、ラミブジン (lamivudine)、スタブジン (stavudine)、アバカビル (abacavir)、アデフォビル (adefovir)、アデフォビル ジピボキシル (adefovir dipivoxil)、フォジブジン チドキシル (fozivudine tidoxil) などの核酸系逆転写酵素阻害剤；ネビラピン (nevirapine)、デラビルジン (delavirdine)、エファビレンツ (efavirenz)、ロビリド (lovirid)、イムノカル (immunocal)、オルチプラズ (ltipraz) などの非核酸系逆転写酵素阻害剤 (イムノカル (immunocal)、オルチプラズ (oltipraz) などのように抗酸化作用を有する薬剤も含む)；サキナビル (saquinavir)、リトナビル (ritonavir)、インジナビル (indinavir)、ネルフィナビル (nelf

inavir)、アムプレナビル (amprenavir)、パリナビル (palinavir)、ラシナビル (lasinavir) などのプロテアーゼ阻害剤; などが挙げられる。

核酸系逆転写酵素阻害剤としては、ジドブジン (zidovudine)、ジダノシン (didanosine)、ザルシタビン (zalcitabine)、ラミブジン (lamivudine)、スタブジン (stavudine) などが好ましく、非核酸系逆転写酵素阻害剤としては、ネビラピン (nevirapine)、デラビルジン (delavirdine) などが好ましく、プロテアーゼ阻害剤としては、サキナビル (saquinavir)、リトナビル (ritonavir)、インジナビル (indinavir)、ネルフィナビル (nelfinavir) などが好ましい。

本発明の化合物 (I) は、上記したプロテアーゼ阻害剤、核酸系逆転写酵素阻害剤などの他、例えば、T細胞指向性 HIV-1 のセカンドレセプターである CXCR4 の拮抗剤 (例、AMD-3100 など)、HIV-1 の表面抗原に対する抗体や HIV-1 のワクチンとも組み合わせて用いることができる。

【0022】

また、化合物 (I) と逆転写酵素阻害剤または/およびプロテアーゼ阻害剤とを組み合わせる場合、逆転写酵素阻害剤またはプロテアーゼ阻害剤の投与量は、例えば通常の投与量の約 1/200 ないし 1/2 以上、約 2 ないし 3 倍以下の範囲で適宜選択される。さらに、2 種またはそれ以上の薬剤を組み合わせる場合に、ある 1 つの薬剤がその他の薬剤の代謝に影響を及ぼすときには、各薬剤の投与量は適宜調整されるが、一般的には、各薬剤の単剤投与の時の投与量が用いられる。

代表的な逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤の通常の投与量は例えば以下に示すとおりである。

ジドブジン: 100 mg

ジダノシン: 125~200 mg

ザルシタビン: 0.75 mg

ラミブジン: 150 mg

スタブジン: 30~40 mg

サキナビル: 600 mg

リトナビル：600 mg

インジナビル：800 mg

ネルフィナビル：750 mg

また、化合物 (I) と逆転写酵素阻害剤または／およびプロテアーゼ阻害剤とを組み合わせて用いる場合の具体的な実施態様を以下に示す。

①成人 (体重 50 Kg) 1人当たり、化合物 (I) 約 10～300 mg を、ジドブジン約 50～200 mg と併用の形態で、同一対象に投与する。個々の薬物は、それぞれ同時に投与してもよく、また 12 時間以内の時間差をおいて投与してもよい。

②成人 (体重 50 Kg) 1人当たり、化合物 (I) 約 10～300 mg を、サキナビル約 300～1200 mg と併用の形態で、同一対象に投与する。個々の薬物は、それぞれ同時に投与してもよく、また 12 時間以内の時間差をおいて投与してもよい。

【0023】

【発明の実施の形態】

以下に実施例、参考例、実験例、製剤例を示し、本願発明をさらに詳しく説明する。しかし、これらは、単なる例であって本発明を何ら限定するものではない。

以下に記載の遺伝子操作法は、成書 (Maniatis ら、モレキュラー・クローニング、Cold Spring Harbor Laboratory、1989 年) に記載されている方法もしくは試薬の添付プロトコールに記載されている方法に従った。

以下の参考例、実施例においてカラムクロマトグラフィー用充填剤にはメルク社シリカゲル 60 (70-230 または 230-400 メッシュ) を用いた。融点はヤナコ MP-J3 を用いて測定した。¹H NMR スペクトルはテトラメチルシランを内部基準としてバリアン社 Gemini-200 (200 MHz) を用いて測定した。マススペクトル (APCI-MS) はマイクロマス社プラットフォーム II を用いて測定した。

分取 HPLC は以下の条件で行った。

機器：ギルソン社 コンビナトリアルクロマトグラフィーシステム

カラム：YMC CombiPrep ODS-A, 50 x 20 mm, S-5 μm

溶離液： A) 0.1% トリフルオロ酢酸含有水, B) 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

0.00分(A / B = 90 / 10), 1.20分(A / B = 90 / 10), 4.40分(A / B = 0 / 100), 5.60分(A / B = 0 / 100)

注入量： 500 μ l 流速： 25 ml / min 検出： UV 220 nm

HPLC分析は以下の条件で行った。

機器： 島津製作所 LC-10Avp システム

カラム： CAPCELL PAK C18 UG120, 50 x 2.0 mm, S-3 μ m

溶離液： A) 0.1% トリフルオロ酢酸含有水, B) 0.1% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

0.00分(A / B = 90 / 10), 4.00分(A / B = 5 / 95), 5.50分(A / B = 5 / 95), 5.51分(A / B = 90 / 10), 8.00分(A / B = 90 / 10)

流速： 0.5 ml / min 検出： UV 220 nm

【 0 0 2 4 】

【実施例】

参考例1

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]アニリン二塩酸塩

4-ベンジルピペリジン(52.58g, 300mmol)、DBU(0.449ml, 3.0mmol)のTHF(600ml)溶液に攪拌下、-20℃でアクロレイン(90%, 18.69g, 300mmol)のTHF(60ml)溶液を10分間かけて滴下し、-20℃から-10℃に上昇させながら1時間攪拌した。続いて-10℃でアニリン(27.94g, 300mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(127.16g, 600mmol)を順に加えて室温まで上昇させながら19時間攪拌した。氷冷下、2N水酸化ナトリウム水溶液(900ml)を加え30分間攪拌後、ジエチルエーテル(400ml, 200ml×2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を2-プロパノール(400ml)に溶解し攪拌下、4N塩化水素酢酸エチル溶液(200ml)を加え析出した沈殿物を濾取した。沈殿物を2-プロパノール(100ml×3)で洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(75.66g, 198mmol)を白色結晶として得た。収率66%。

mp 217℃ (dec.)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.4-1.9 (5H, m), 2.0-2.25 (2H, m), 2.45-2.6 (2H, m), 2.83 (2H, br t, $J=11.4\text{Hz}$), 3.12 (2H, br t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.29 (2H, br t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.41 (2H, br d, $J=12.6\text{Hz}$), 7.05-7.5 (10H, m)

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 64.61; H, 8.00; N, 7.18. Found: C, 64.71; H, 7.92; N, 7.32.

遊離塩基 (N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]アニリン)

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.05-1.85 (9H, m), 2.34 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.46 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.83 (2H, br d, $J=11.8\text{Hz}$), 3.06 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 6.45-6.65 (3H, m), 7.0-7.25 (7H, m)

参考例2

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-3-クロロアニリン二塩酸塩

3-クロロアニリンを用いて参考例1と同様の方法で表題化合物を合成した。収率41%。

mp 202°C (dec.)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.53-2.01 (7H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 2.66-2.92 (2H, m), 3.08-3.20 (4H, m), 3.38-3.44 (2H, m), 6.61-6.69 (3H, m), 7.07-7.30 (6H, m)

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 60.39; H, 7.04; N, 6.71. Found: C, 60.33; H, 6.93; N, 6.84.

【0025】

参考例3

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-3,4-ジクロロアニリン二塩酸塩

3,4-ジクロロアニリンを用いて参考例1と同様の方法で表題化合物を合成した。収率53%。

mp 203°C (dec.)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.49-1.76 (5H, m), 1.91-1.96 (2H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 2.79-3.17 (6H, m), 3.38-3.44 (2H, m), 6.68 (1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.17-7.30 (6H, m)

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 54.92; H, 6.36; N, 6.10. F

ound: C, 55.11; H, 6.64; N, 6.37.

参考例4

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-4-メチルアニリン二塩酸塩

p-トルイジンを用いて参考例1と同様の方法で表題化合物を合成した。収率57%

mp 182-192°C (dec.)

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.4-1.9 (5H, m), 2.0-2.25 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.45-2.6 (2H, m), 2.7-2.95 (2H, m), 2.95-3.55 (6H, m), 7.1-7.45 (9H, m)

Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 65.34; H, 8.22; Cl, 17.53; N, 6.93. Found: C, 65.24; H, 8.38; Cl, 17.37; N, 6.98.

【0 0 2 6】

参考例5-1

4-(4-フルオロベンジル)ピペリジン塩酸塩

4-フルオロベンジルブロミド(100g)と亜りん酸トリエチル(120ml)を混合し150°Cで22時間攪拌した。得られた反応液を減圧蒸留(bp 115-120°C/1.5mmHg)し4-フルオロベンジルホスホン酸ジエチル(125g)を得た。

4-フルオロベンジルホスホン酸ジエチル(60.8g)、15-クラウン-5(4ml)のTHF(400ml)溶液に氷冷攪拌下、60%水素化ナトリウム(油性, 9.75g)を加え同温度で30分間攪拌した。続けて氷冷攪拌下、1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリドン(42.0g)のTHF(150ml)溶液を滴下して室温で22時間攪拌した。氷冷下、水を加え酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順に洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル650g, ヘキサン/酢酸エチル=30/1→10/1)に付した。目的画分を減圧濃縮して1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-フルオロベンジリデン)ピペリジン(47.0g)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 2.32-2.44 (4H, m), 3.37-3.53 (4H, m), 6.31 (1H, s), 7.00-7.19 (4H, m)

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-フルオロベンジリデン)ピペリジン(47.0g)をメタノール(450ml)に溶解し10%パラジウム炭素(50%含水晶, 4.7g)を加えて5時

間接触水素添加を行った。触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮して1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-フルオロベンジル)ピペリジン(39.9g)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.08-1.64 (14H, m), 2.49-2.69 (4H, m), 4.04-4.10 (2H, m), 6.92-7.12 (4H, m)

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-フルオロベンジル)ピペリジン(39.9g)に4N塩化水素酢酸エチル溶液(100ml)を加え室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、ジエチルエーテルを加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(30.1g)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.70-1.81 (5H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 2.71-2.89 (2H, m), 3.42-3.59 (2H, m), 6.93-7.07 (4H, m)

【0027】

参考例5-2

4-(4-フルオロベンジル)ピペリジン

参考例5-1で得られた化合物(5.05g)に1N水酸化ナトリウム水溶液(66ml)を加えジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して表題化合物(4.20g)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.0-1.35 (2H, m), 1.35-1.7 (3H, m), 2.45-2.65 (2H, m), 2.49 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.95-3.1 (2H, m), 6.95 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.0-7.15 (2H, m)

参考例5-3

N-{3-[4-(4-フルオロベンジル)ピペリジノ]プロピル}アニリン二塩酸塩

参考例5-2で得られた化合物を用いて参考例1と同様の方法で表題化合物を合成した。収率54%。

mp 230°C (dec.)

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.35-1.9 (5H, m), 1.95-2.2 (2H, m), 2.45-2.6 (2H, m), 2.83 (2H, br t, $J=11.5\text{Hz}$), 3.11 (2H, br t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.24 (2H, br t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.42 (2H, br d, $J=10.6\text{Hz}$), 6.9-7.2 (9H, m)

参考例6

3,4-ジクロロ-N-{3-[4-(4-フルオロベンジル)ピペリジノ]プロピル}アニリン二

塩酸塩

参考例5-2で得られた化合物と3,4-ジクロロアニリンを用いて参考例1と同様の方法で表題化合物を合成した。収率48%。

mp 203-209°C (dec.)

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.35-2.05 (7H, m), 2.45-2.6 (2H, m), 2.6-3.3 (6H, m), 3.41 (2H, br d, $J=10.6\text{Hz}$), 6.57 (1H, dd, $J=2.7, 8.8\text{Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.05-7.3 (5H, m)

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{FN}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 52.85; H, 5.91; N, 5.87.

Found: C, 52.90; H, 6.12; N, 5.94.

【0028】

参考例7

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]ベンジルアミン

4-ベンジルピペリジン(10.0 g, 57 mmol)、DBU(85 μl , 0.57 mmol)のTHF(10 ml)溶液に攪拌下、 -20°C でアクロレイン(90 %, 3.2 g, 57 mmol)のTHF(2 ml)溶液を10分間かけて滴下し、 -20°C から -10°C に昇温させながら1時間攪拌した。続いて -10°C でベンジルアミン(6.1 g, 57 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(24.2 g, 114 mmol)を順に加えて室温まで上昇させながら19時間攪拌した。氷冷下、2N水酸化ナトリウム水溶液(100 ml)を加え30分間攪拌後、ジエチルエーテル(100 ml, 80 ml \times 2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を2-プロパノール(50 ml)に溶解し攪拌下、4N塩化水素酢酸エチル溶液(50 ml)を加え、析出した沈殿物を濾取した。沈殿物を2-プロパノール(20 ml \times 3)で洗浄後、減圧乾燥して白色結晶(6.5 g)を得た。

得られた白色結晶(2.0 g)に1N水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)を加え結晶を溶解し、酢酸エチル(10 ml, 8 ml \times 2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して表題化合物(1.6 g)を無色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.30(2H, dt, $J = 11.8\text{ Hz}, 2.4\text{ Hz}$), 1.49(1H, m), 1.59 - 1.89(6H, m), 2.35(2H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 2.52(2H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$), 2.66(2H, t, $J = 6.8\text{ Hz}$), 2.90(2H, d, $J = 11.8\text{ Hz}$), 3.78(2H, s), 7.12 - 7.33(10H, m)

MS (APCI⁺) 323 (M + 1)

参考例8

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-4-フルオロベンジルアミン

4-フルオロベンジルアミンを用いて参考例7と同様の方法で表題化合物を合成した。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26(2H, dt, J = 12.0 Hz, 2.6 Hz), 1.51(1H, m), 1.59 - 1.92(6H, m), 2.39(2H, t, J = 7.0 Hz), 2.49(2H, d, J = 6.8 Hz), 2.66(2H, t, J = 7.0 Hz), 2.91(2H, d, J = 11.8 Hz), 3.74(2H, s), 6.94 - 7.32(9H, m)

MS (APCI⁺) 341 (M + 1)

【0029】

参考例9

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-3-クロロベンジルアミン

3-クロロベンジルアミンを用いて参考例7と同様の方法で表題化合物を合成した。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.29(2H, dt, J = 12.0 Hz, 3.6 Hz), 1.41 - 1.91(7H, m), 2.38(2H, t, J = 7.6 Hz), 2.51(2H, d, J = 6.6 Hz), 2.67(2H, t, J = 6.6 Hz), 2.92(2H, d, J = 11.6 Hz), 3.76(2H, s), 7.11 - 7.33(9H, m)

MS (APCI⁺) 357 (M + 1)

参考例10

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-3,4-ジクロロベンジルアミン

3,4-ジクロロベンジルアミンを用いて参考例7と同様の方法で表題化合物を合成した。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.29(2H, dt, J = 12.0 Hz, 2.6 Hz), 1.52(1H, m), 1.60 - 1.92(6H, m), 2.39(2H, t, J = 7.4 Hz), 2.51(2H, d, J = 6.8 Hz), 2.65(2H, t, J = 7.4 Hz), 2.92(2H, d, J = 11.8 Hz), 3.73(2H, s), 7.10 - 7.43(8H, m)

MS (APCI⁺) 391 (M + 1)

参考例11

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-2,6-ジフルオロベンジルアミン

2,6-ジフルオロベンジルアミンを用いて参考例7と同様の方法で表題化合物を合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.24(2H, dt, $J = 12.0$ Hz, 2.6 Hz), 1.52(1H, m), 1.55 - 1.90(6H, m), 2.42(2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.52(2H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.69(2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.94(2H, d, $J = 11.8$ Hz), 3.76(2H, s), 6.91 - 7.38(8H, m)

MS (APCI $^+$) 359 (M + 1)

参考例12

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-2-クロロベンジルアミン

2-クロロベンジルアミンを用いて参考例7と同様の方法で表題化合物を合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.23(2H, dt, $J = 11.8$ Hz, 2.6 Hz), 1.52(1H, m), 1.57 - 1.89(6H, m), 2.37(2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.48(2H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.63(2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.91(2H, d, $J = 11.8$ Hz), 3.72(2H, s), 6.95 - 7.40(9H, m)

MS (APCI $^+$) 357 (M + 1)

【0030】

参考例13

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-4-クロロベンジルアミン

4-クロロベンジルアミンを用いて参考例7と同様の方法で表題化合物を合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.26(2H, dt, $J = 12.0$ Hz, 2.8 Hz), 1.51(1H, m), 1.59 - 1.90(6H, m), 2.39(2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.51(2H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.66(2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.93(2H, d, $J = 11.8$ Hz), 3.72(2H, s), 6.95 - 7.33(9H, m)

MS (APCI $^+$) 357 (M + 1)

参考例14

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-4-メチルベンジルアミン

4-メチルベンジルアミンを用いて参考例7と同様の方法で表題化合物を合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.33(2H, dt, $J = 12.2$ Hz, 2.6 Hz), 1.52(1H, m), 1.56 - 1.84(6H, m), 2.25(3H, s), 2.39(2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.52(2H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.70(2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.90(2H, d, $J = 11.8$ Hz), 3.78(2H, s), 7.15 - 7.35(9H, m)

MS (APCI $^+$) 337 ($M + 1$)

参考例15

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-4-メトキシベンジルアミン

4-メトキシベンジルアミンを用いて参考例7と同様の方法で表題化合物を合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.33(2H, dt, $J = 12.2$ Hz, 2.6 Hz), 1.52(1H, m), 1.56 - 1.91(6H, m), 2.39(2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.48(2H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.69(2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.91(2H, d, $J = 11.8$ Hz), 3.80(2H, s), 3.94(3H, s), 7.12 - 7.47(9H, m)

MS (APCI $^+$) 353 ($M + 1$)

参考例16

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル](シクロヘキシルメチル)アミン

(シクロヘキシルメチル)アミンを用いて参考例7と同様の方法で表題化合物を合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.90(2H, t, $J = 10.4$ Hz), 1.17 - 1.30(7H, m), 1.53 - 1.94(11H, m), 2.35(2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.50 - 2.53(4H, m), 2.66(2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.90(2H, d, $J = 11.8$ Hz), 7.09 - 7.21(5H, m)

MS (APCI $^+$) 329 ($M + 1$)

【0031】

参考例17

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル](3-ピリジルメチル)アミン

3-(アミノメチル)ピリジンを用いて参考例7と同様の方法で表題化合物を合成した。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.30(2H, dt, $J = 11.8$ Hz, 2.4 Hz), 1.49(1H, m), 1.51 - 1.95(6H, m), 2.39(2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.54(2H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.69(2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.92(2H, d, $J = 12.2$ Hz), 3.79(2H, s), 7.15 - 7.19(7H, m), 8.25(1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.54(1H, d, $J = 1.8$ Hz)

MS (APCI $^+$) 324 ($M + 1$)

実施例1

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N-フェニル-N'-フェニルウレア塩酸塩・フェニルイソシアナート(163 μ l, 1.5mmol)のTHF(15ml)溶液に攪拌下、参考例1で得られた化合物(381mg, 1.0mmol)、トリエチルアミン(308 μ l, 2.2mmol)のジクロロメタン(15ml)溶液を室温で1時間かけて加え、その後、室温で12時間攪拌した。ジクロロメタン(50ml)を加えた後、飽和重曹水(50ml)で2回洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル12g、ヘキサン/酢酸エチル=1/1 \rightarrow 0/1)に付し、目的画分を減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル(2ml)に溶解し、4N塩化水素酢酸エチル溶液(2ml)を加え、5分間攪拌後、減圧濃縮した。残留物にヘキサン(5ml)を加え沈殿物を濾取、減圧乾燥して表題化合物(382mg, 0.82mmol)を白色アモルファスとして得た。収率82%。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.30-1.95 (7H, m), 2.54-2.57 (2H, m), 2.80-2.93 (2H, m), 3.00-3.12 (2H, m), 3.42-3.80 (2H, m), 3.62-3.78 (2H, m), 6.95-7.55 (15H, m), 7.85 (1H, s)

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 0.75 \text{H}_2\text{O}$: C, 70.42; H, 7.71; N, 8.80. Found: C, 70.43; H, 7.31; N, 8.74.

【0032】

実施例2

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-(4-クロロフェニル)-N-フェニルウレア

参考例1で得られた化合物(22.9g, 60mmol)、トリエチルアミン(18.5ml, 132mmol)のジクロロメタン(500ml)溶液に攪拌下、4-クロロフェニルイソシアナート(13.8g, 90mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液を飽和重曹水(400ml)で2

回洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル500g、ヘキサン/酢酸エチル=1/1→0/1）に付し、目的画分を減圧濃縮した。残留物をジエチルエーテル(45ml)から再結晶操作を行い、析出してきた沈殿物を濾取した。沈殿物をジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(13.8g, 30mmol)を白色結晶として得た。収率50%。

mp 101-103°C

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.23-1.46 (2H, m), 1.46-1.90 (7H, m), 2.36 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.51 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.82-2.90 (2H, m), 3.77 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 6.66 (1H, br), 7.1-7.52 (14H, m)

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}$: C, 72.79; H, 6.98; Cl, 7.67; N, 9.09. Found: C, 72.41; H, 6.97; Cl, 7.72; N, 8.98.

実施例3

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-(3-クロロフェニル)-N-フェニルウレア塩酸塩

3-クロロフェニルイソシアナートを用いて実施例1と同様の方法で表題化合物を合成した。収率72%。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.45-1.86 (7H, m), 2.49-2.53 (2H, m), 2.77-2.89 (2H, m), 3.00-3.17 (2H, m), 3.35-3.40 (2H, m), 3.69-3.76 (2H, m), 6.94-6.70 (1H, m), 7.15-7.50 (12H, m), 7.60-7.64 (1H, m), 8.15 (1H, s)

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 1.0 \text{H}_2\text{O}$: C, 65.11; H, 6.83; N, 8.14. Found: C, 65.20; H, 6.69; N, 7.95.

【0033】

実施例4

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-(4-メチルフェニル)-N-フェニルウレア塩酸塩

p-トリルイソシアナートを用いて実施例1と同様の方法で表題化合物を合成した。収率75%。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.45-1.91 (7H, m), 2.21 (3H, s), 2.49-2.53 (2H, m), 2.77-2.85 (2H, m), 3.00-3.18 (2H, m), 3.35-3.44 (2H, m), 3.68-3.76 (2H,

m), 6.97-7.02 (2H, m), 7.15-7.50 (12H, m), 7.75 (1H, s)

Anal. Calcd for $C_{29}H_{35}N_3O \cdot HCl \cdot 0.75 H_2O$: C, 70.85; H, 7.69; N, 8.55. Found: C, 70.85; H, 7.67; N, 8.42.

実施例5

N'-ベンジル-N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N-フェニルウレア塩酸塩
ベンジルイソシアナートを用いて実施例1と同様の方法で表題化合物を合成した。収率67%。

1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.40-1.81 (7H, m), 2.53-2.56 (2H, m), 2.77-2.89 (2H, m), 2.98-3.18 (2H, m), 3.35-3.40 (2H, m), 3.65-3.70 (2H, m), 4.20 (2H, s), 7.18-7.54 (15H, m)

Anal. Calcd for $C_{29}H_{35}N_3O \cdot HCl \cdot 0.5 H_2O$: C, 71.51; H, 7.66; N, 8.63. Found: C, 71.60; H, 7.74; N, 8.46.

実施例6

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-シクロヘキシル-N-フェニルウレア
シクロヘキシルイソシアナートを用いて実施例2と同様の方法で表題化合物を合成した。収率72%。

mp 106-108°C

1H NMR (CDCl $_3$) δ 0.8-1.95 (19H, m), 2.30 (2H, t, J=7.6Hz), 2.50 (2H, d, J=6.6Hz), 2.83 (2H, br d, J=11.8Hz), 3.4-3.75 (1H, m), 3.68 (2H, t, J=7.3Hz), 4.15 (1H, d, J=8.0Hz), 7.05-7.5 (10H, m)

Anal. Calcd for $C_{28}H_{39}N_3O$: C, 77.55; H, 9.07; N, 9.69. Found: C, 77.65; H, 8.96; N, 9.75.

【 0 0 3 4 】

実施例7

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N-フェニル-N'-プロピルウレア
プロピルイソシアナートを用いて実施例2と同様の方法で表題化合物を合成した。収率92%。

1H NMR (CDCl $_3$) δ 0.84 (3H, t, J=7.3Hz), 1.1-1.95 (11H, m), 2.33 (2H, t, J=7.6Hz), 2.53 (2H, d, J=6.6Hz), 2.86 (2H, br d, J=11.6Hz), 3.05-3.2 (2

H, m), 3.71 (2H, t, J=7.3Hz), 4.55-4.7 (1H, m), 7.1-7.5 (10H, m)

実施例8

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N-(3-クロロフェニル)-N'-(4-クロロフェニル)ウレア塩酸塩

参考例2で得られた化合物を用いて実施例2と同様の方法で表題化合物を合成した。収率27%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.40-1.91 (7H, m), 2.51-2.54 (2H, m), 2.78-2.90 (2H, m), 3.00-3.17 (2H, m), 3.37-3.43 (2H, m), 3.71-3.78 (2H, m), 7.15-7.50 (13H, m), 8.34 (1H, s)

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 1.0 \text{ H}_2\text{O}$: C, 61.04; H, 6.22; N, 7.63.
Found: C, 60.80; H, 6.20; N, 7.73.

実施例9

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-(4-クロロフェニル)-N-(3,4-ジクロロフェニル)ウレア

参考例3で得られた化合物を用いて実施例2と同様の方法で表題化合物を合成した。収率78%。

mp 128-131°C

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.1-2.0 (9H, m), 2.39 (2H, t, J=6.8Hz), 2.51 (2H, d, J=6.2Hz), 2.88 (2H, br d, J=11.8Hz), 3.78 (2H, t, J=6.6Hz), 7.05-7.4 (10H, m), 7.41 (1H, d, J=2.6Hz), 7.49 (1H, d, J=8.4Hz), 7.90 (1H, br s)

【0035】

実施例10

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-(4-クロロフェニル)-N-(4-メチルフェニル)ウレア塩酸塩

参考例4で得られた化合物を用いて実施例2と同様の方法で表題化合物を合成した。収率87%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.2-1.95 (7H, m), 2.34 (3H, s), 2.45-2.6 (2H, m), 2.6-3.5 (6H, m), 3.68 (2H, t, J=6.8Hz), 7.1-7.35 (11H, m), 7.44 (2H, d, J=9.2Hz), 7.93 (1H, s)

Anal. Calcd for $C_{29}H_{34}ClN_3O \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$: C, 66.79; H, 6.96; Cl, 13.60; N, 8.06. Found: C, 66.84; H, 6.99; Cl, 13.51; N, 7.95.

実施例11

N'-(4-クロロフェニル)-N-{3-[4-(4-フルオロベンジル)ピペリジノ]プロピル}-N-フェニルウレア

参考例5で得られた化合物を用いて実施例2と同様の方法で表題化合物を合成した。収率94%。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.1-2.0 (9H, m), 2.36 (2H, br t, $J=7.3Hz$), 2.48 (2H, d, $J=6.6Hz$), 2.86 (2H, br d, $J=11.6Hz$), 3.77 (2H, t, $J=7.1Hz$), 6.60 (1H, br s), 6.85-7.55 (13H, m)

実施例12

N'-(4-クロロフェニル)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-N-{3-[4-(4-フルオロベンジル)ピペリジノ]プロピル}ウレア

参考例6で得られた化合物を用いて実施例2と同様の方法で表題化合物を合成した。収率79%。

mp 113-115°C

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.1-2.0 (9H, m), 2.40 (2H, br t, $J=6.6Hz$), 2.48 (2H, d, $J=6.6Hz$), 2.89 (2H, br d, $J=11.4Hz$), 3.78 (2H, t, $J=6.8Hz$), 6.9-7.4 (9H, m), 7.42 (1H, d, $J=2.6Hz$), 7.50 (1H, d, $J=8.8Hz$), 7.77 (1H, br s)

【0036】

実施例13

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-(1-ナフチル)-N-フェニルウレア

1-ナフチルイソシアナートを用いて実施例2と同様の方法で表題化合物を合成した。収率74%。

mp 124-127°C

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.0-1.95 (9H, m), 2.3-2.5 (2H, m), 2.39 (2H, d, $J=6.6Hz$), 2.86 (2H, br d, $J=11.4Hz$), 3.88 (2H, t, $J=7.3Hz$), 7.0-7.3 (6H, m), 7.3-7.65 (10H, m), 7.75-7.85 (1H, m), 7.9-8.0 (1H, m)

Anal. Calcd for $C_{32}H_{35}N_3O$: C, 80.47; H, 7.39; N, 8.80. Found: C, 80.33;

H, 7.21; N, 8.83.

実施例14

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-(2,6-ジメチルフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例7で得られた化合物(16.1 mg, 50 μ mol)のジクロロメタン溶液(0.3 ml)にトリエチルアミン(14 μ l, 100 μ mol)を室温に加え、さらに、2,6-ジメチルフェニルイソシアナート(11.0 mg, 75 μ mol)のジクロロメタン溶液(0.4 ml)を室温に加え、24時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し、残留物をジクロロメタン(0.5 ml)に再溶解した。PS-トリスアミン樹脂(Argonaut社, 3.62 mmol / g, 50 mg, 0.18 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。樹脂を濾別し、濾液を減圧濃縮し、残留物をジクロロメタン(0.5 ml)に再溶解した。MP-カルボナート樹脂(Argonaut社, 2.64 mmol / g, 45 mg, 0.12 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。樹脂を濾別し、濾液を減圧濃縮し、分取HPLCにより精製した。目的画分を濃縮し、表題化合物(15.1 mg)を無色油状物として得た。

HPLC分析 (220 nm): 純度 96 % (保持時間 3.448分)

MS (APCI⁺) 470 (M + 1)

実施例15

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-(2-クロロフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

2-クロロフェニルイソシアナートを用いて実施例14と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 98 % (保持時間 3.537分)

MS (APCI⁺) 476 (M + 1)

【0037】

実施例16

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

4-フルオロフェニルイソシアナートを用いて実施例14と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 98 % (保持時間 3.464分)

MS (APCI⁺) 460 (M + 1)

実施例17

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-(4-メチルチオフェニル)
)ウレア トリフルオロ酢酸塩

4-メチルチオフェニルイソシアナートを用いて実施例14と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 96 % (保持時間 3.587分)

MS (APCI⁺) 488 (M + 1)

実施例18

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-(1-ナフチル)ウレア
トリフルオロ酢酸塩

1-ナフチルイソシアナートを用いて実施例14と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 93 % (保持時間 3.570分)

MS (APCI⁺) 492 (M + 1)

実施例19

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-(3-メチルフェニル)ウ
レア トリフルオロ酢酸塩

3-メチルフェニルイソシアナートを用いて実施例14と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 94 % (保持時間 3.549分)

MS (APCI⁺) 456 (M + 1)

【0038】

実施例20

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-(2,6-ジフルオロフェニ
ル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

2,6-ジフルオロフェニルイソシアナートを用いて実施例14と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間 3.361分)

MS (APCI⁺) 478 (M + 1)

実施例21

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-(2,4-ジメトキシフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

2,4-ジメトキシフェニルイソシアナートを用いて実施例14と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 97 % (保持時間 3.482分)

MS (APCI⁺) 502 (M + 1)

実施例22

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア トリフルオロ酢酸塩

2-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアナートを用いて実施例14と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 98 % (保持時間 3.760分)

MS (APCI⁺) 510 (M + 1)

実施例23

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-(4-クロロフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

4-クロロフェニルイソシアナートを用いて実施例14と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 93 % (保持時間 3.551分)

MS (APCI⁺) 476 (M + 1)

【 0 0 3 9 】

実施例24

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-(3,4-ジクロロフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

3,4-ジクロロフェニルイソシアナートを用いて実施例14と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 96 % (保持時間 3.613分)

MS (APCI⁺) 510 (M + 1)

実施例25

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-(4-イソプロピルフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

4-イソプロピルフェニルイソシアナートを用いて実施例14と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 95 % (保持時間 3.764分)

MS (APCI⁺) 484 (M + 1)

実施例26

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-(4-ニトロフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

4-ニトロフェニルイソシアナートを用いて実施例14と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 92 % (保持時間 3.775分)

MS (APCI⁺) 487 (M + 1)

実施例27

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-(4-ブロモフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

4-ブロモフェニルイソシアナートを用いて実施例14と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 93 % (保持時間 3.485分)

MS (APCI⁺) 520 (M + 1)

【 0 0 4 0 】

実施例28

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

4-メトキシフェニルイソシアナートを用いて実施例14と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 97 % (保持時間 3.405分)

MS (APCI⁺) 472 (M + 1)

実施例29

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)-プロピル]-N'-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ウレア トリフルオロ酢酸塩

2-(トリフルオロメトキシ)フェニルイソシアナートを用いて実施例14と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間 3.637分)

MS (APCI⁺) 526 (M + 1)

実施例30

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-(4-クロロフェニル)-N-(4-フルオロベンジル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例8で得られた化合物(16.1 mg, 50 μ mol)のジクロロメタン溶液(0.3 ml)にトリエチルアミン(14 μ l, 100 μ mol)を室温に加え、さらに、4-クロロフェニルイソシアナート(11.5 mg, 75 μ mol)のジクロロメタン溶液(0.4 ml)を室温に加え、24時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し、残留物をジクロロメタン(0.5 ml)に再溶解した。PS-トリスアミン樹脂(Argonaut社, 3.62 mmol / g, 50 mg, 0.18 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。樹脂を濾別し、濾液を減圧濃縮し、ジクロロメタン(0.5 ml)に再溶解した。MP-カルボナート樹脂(Argonaut社, 2.64 mmol / g, 45 mg, 0.12 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。樹脂を濾別し、濾液を減圧濃縮し、分取HPLCにより精製した。目的画分を濃縮し、表題化合物(13.9 mg)を無色油状物として得た。

HPLC分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間 3.564分)

MS (APCI⁺) 494 (M + 1)

[0 0 4 1]

実施例31

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N-(3-クロロベンジル)-N'-(4-クロロフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例9で得られた化合物を用いて実施例30と同様の方法で表題化合物を合成

した。

HPLC分析 (220 nm) : 純度 94 % (保持時間 3.582分)

MS (APCI⁺) 510 (M + 1)

実施例32

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-(4-クロロフェニル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例10で得られた化合物を用いて実施例30と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm) : 純度 93 % (保持時間 3.637分)

MS (APCI⁺) 544 (M + 1)

実施例33

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N-(4-フルオロベンジル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例8で得られた化合物(16.1 mg, 50 μ mol)のジクロロメタン溶液(0.3 ml)にトリエチルアミン(14 μ l, 100 μ mol)を室温に加え、さらに、4-メトキシフェニルイソシアナート(11.2 mg, 75 μ mol)のジクロロメタン溶液(0.4 ml)を室温に加え、24時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し、ジクロロメタン(0.5 ml)に再溶解した。PS-トリスアミン樹脂(Argonaut社, 3.62 mmol / g, 50 mg, 0.18 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。樹脂を濾別し、濾液を減圧濃縮し、残留物をジクロロメタン(0.5 ml)に再溶解した。MP-カルボナート樹脂(Argonaut社, 2.64 mmol / g, 45 mg, 0.12 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。樹脂を濾別し、濾液を減圧濃縮し、分取HPLCにより精製した。目的画分を濃縮し、表題化合物(12.6 mg)を無色油状物として得た。

HPLC分析 (220 nm) : 純度 96 % (保持時間 3.471分)

MS (APCI⁺) 490 (M + 1)

[0 0 4 2]

実施例34

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N-(3-クロロベンジル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例9で得られた化合物を用いて実施例33と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm) : 純度 99 % (保持時間 3.483分)

MS (APCI⁺) 506 (M + 1)

実施例35

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N-(3,4-ジクロロベンジル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例10で得られた化合物を用いて実施例33と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm) : 純度 97 % (保持時間 3.521分)

MS (APCI⁺) 540 (M + 1)

実施例36

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-シクロヘキシル-N-(4-フルオロベンジル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例8で得られた化合物(16.1 mg, 50 μ mol)のジクロロメタン溶液(0.3 ml)にトリエチルアミン(14 μ l, 100 μ mol)を室温に加え、さらに、シクロヘキシルイソシアナート(9.4 mg, 75 μ mol)のジクロロメタン溶液(0.4 ml)を室温に加え、24時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し、ジクロロメタン(0.5 ml)に再溶解した。PS-トリスアミン樹脂(Argonaut社, 3.62 mmol / g, 50 mg, 0.18 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。樹脂を濾別し、濾液を減圧濃縮し、残留物をジクロロメタン(0.5 ml)に再溶解した。MP-カルボナート樹脂(Argonaut社, 2.64 mmol / g, 45 mg, 0.12 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。樹脂を濾別し、濾液を減圧濃縮し、分取HPLCにより精製した。目的画分を濃縮し、表題化合物(12.2 mg)を無色油状物として得た。

HPLC分析 (220 nm) : 純度 100 % (保持時間 3.500分)

MS (APCI⁺) 466 (M + 1)

【0043】

実施例37

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N-(3-クロロベンジル)-N'-シクロヘキ

シルウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例9で得られた化合物を用いて実施例36と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間 3.579分)

MS (APCI⁺) 482 (M + 1)

実施例38

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-シクロヘキシル-N-(3,4-ジクロロベンジル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例10で得られた化合物を用いて実施例36と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間 3.753分)

MS (APCI⁺) 516 (M + 1)

実施例39

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-(4-クロロフェニル)-N-(2,6-ジフルオロベンジル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例11で得られた化合物を用いて実施例30と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 98 % (保持時間 3.623分)

MS (APCI⁺) 512 (M + 1)

実施例40

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N-(2-クロロベンジル)-N'-(4-クロロフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例12で得られた化合物を用いて実施例30と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間 3.588分)

MS (APCI⁺) 510 (M + 1)

【0044】

実施例41

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N-(4-クロロベンジル)-N'-(4-クロロフ

エニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例13で得られた化合物を用いて実施例30と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間 3.595分)

MS (APCI⁺) 510 (M + 1)

実施例42

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-(4-クロロフェニル)-N-(4-メチルベンジル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例14で得られた化合物を用いて実施例30と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 91 % (保持時間 3.841分)

MS (APCI⁺) 490 (M + 1)

実施例43

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-(4-クロロフェニル)-N-(4-メトキシベンジル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例15で得られた化合物を用いて実施例30と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 95 % (保持時間 3.521分)

MS (APCI⁺) 506 (M + 1)

実施例44

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N-(2,6-ジフルオロベンジル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例11で得られた化合物を用いて実施例33と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間 3.511分)

MS (APCI⁺) 508 (M + 1)

【 0 0 4 5 】

実施例45

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N-(2-クロロベンジル)-N'-(4-メトキシ

フェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例12で得られた化合物を用いて実施例33と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間 3.469分)

MS (APCI⁺) 506 (M + 1)

実施例46

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N-(4-クロロベンジル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例13で得られた化合物を用いて実施例33と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間 3.475分)

MS (APCI⁺) 506 (M + 1)

実施例47

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-(4-メトキシフェニル)-N-(4-メチルベンジル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例14で得られた化合物を用いて実施例33と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 94 % (保持時間 3.719分)

MS (APCI⁺) 486 (M + 1)

実施例48

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N-(4-メトキシベンジル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例15で得られた化合物を用いて実施例33と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 97 % (保持時間 3.403分)

MS (APCI⁺) 502 (M + 1)

【 0 0 4 6 】

実施例49

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-シクロヘキシル-N-(2,6-ジフルオロ

ベンジル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例11で得られた化合物を用いて実施例36と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 88 % (保持時間 3.549分)

MS (APCI⁺) 484 (M + 1)

実施例50

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N-(2-クロロベンジル)-N'-シクロヘキシルウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例12で得られた化合物を用いて実施例36と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 98 % (保持時間 3.521分)

MS (APCI⁺) 482 (M + 1)

実施例51

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N-(4-クロロベンジル)-N'-シクロヘキシルウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例13で得られた化合物を用いて実施例36と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間 3.515分)

MS (APCI⁺) 482 (M + 1)

実施例52

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-シクロヘキシル-N-(4-メチルベンジル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例14で得られた化合物を用いて実施例36と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 94 % (保持時間 3.776分)

MS (APCI⁺) 462 (M + 1)

【0047】

実施例53

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-シクロヘキシル-N-(4-メトキシベン

ジル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例15で得られた化合物を用いて実施例36と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間 3.448分)

MS (APCI⁺) 478 (M + 1)

実施例54

{N'-ベンジル-N'-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]ウレイド}酢酸エチル
トリフルオロ酢酸塩

イソシアナト酢酸エチルを用いて実施例14と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 97 % (保持時間 2.883分)

MS (APCI⁺) 452 (M + 1)

実施例55

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-tert-ブチルウレア ト
リフルオロ酢酸塩

tert-ブチルイソシアナートを用いて実施例14と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間 3.531分)

MS (APCI⁺) 422 (M + 1)

実施例56

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-[(1S)-1-(1-ナフチル)
エチル]ウレア トリフルオロ酢酸塩

(1S)-1-(1-ナフチル)エチルイソシアナートを用いて実施例14と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間 3.800分)

MS (APCI⁺) 520 (M + 1)

【0048】

実施例57

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-ヘキシルウレア トリ

フルオロ酢酸塩

ヘキシルイソシアナートを用いて実施例14と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間 3.732分)

MS (APCI⁺) 450 (M + 1)

実施例58

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-シクロヘキシルウレア
トリフルオロ酢酸塩

シクロヘキシルイソシアナートを用いて実施例14と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間 3.598分)

MS (APCI⁺) 448 (M + 1)

実施例59

(2S)-2-{N'-ベンジル-N'-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]ウレイド}グルタル酸ジエチル
トリフルオロ酢酸塩

(2S)-2-イソシアナトグルタル酸ジエチルを用いて実施例14と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間 3.501分)

MS (APCI⁺) 552 (M + 1)

実施例60

N,N'-ジベンジル-N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]ウレア
トリフルオロ酢酸塩

ベンジルイソシアナートを用いて実施例14と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間 3.491分)

MS (APCI⁺) 456 (M + 1)

【0049】

実施例61

(2S)-2-{N'-ベンジル-N'-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]ウレイド}-4-メ

チルペンタン酸メチル トリフルオロ酢酸塩

(2S)-2-イソシアナト-4-メチルペンタン酸メチルを用いて実施例14と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間 3.587分)

MS (APCI⁺) 494 (M + 1)

実施例62

N'-(1-アダマンチル)-N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]ウレア トリフルオロ酢酸塩

1-アダマンチルイソシアナートを用いて実施例14と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間 3.969分)

MS (APCI⁺) 500 (M + 1)

実施例63

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-(3-イソプロペニル- α , α -ジメチルベンジル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

3-イソプロペニル- α , α -ジメチルベンジルイソシアナートを用いて実施例14と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間 3.987分)

MS (APCI⁺) 524 (M + 1)

実施例64

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-プロピルウレア トリフルオロ酢酸塩

プロピルイソシアナートを用いて実施例14と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間 3.318分)

MS (APCI⁺) 408 (M + 1)

【 0 0 5 0 】

実施例65

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-(4-クロロフェニル)-N-(シクロヘキ

シルメチル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例16で得られた化合物を用いて実施例30と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 97 % (保持時間 3.917分)

MS (APCI⁺) 482 (M + 1)

実施例66

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-(4-クロロフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例17で得られた化合物を用いて実施例30と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 98 % (保持時間 2.879分)

MS (APCI⁺) 477 (M + 1)

実施例67

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N-(シクロヘキシルメチル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例16で得られた化合物を用いて実施例33と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 94 % (保持時間 2.946分)

MS (APCI⁺) 478 (M + 1)

実施例68

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-(4-メトキシフェニル)-N-(3-ピリジルメチル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例17で得られた化合物を用いて実施例33と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 97 % (保持時間 1.917分)

MS (APCI⁺) 473 (M + 1)

【 0 0 5 1 】

実施例69

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-シクロヘキシル-N-(シクロヘキシル

メチル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例16で得られた化合物を用いて実施例36と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 100 % (保持時間 3.842分)

MS (APCI⁺) 454 (M + 1)

実施例70

N-[3-(4-ベンジルピペリジノ)プロピル]-N'-シクロヘキシル-N-(3-ピリジルメチル)ウレア トリフルオロ酢酸塩

参考例17で得られた化合物を用いて実施例36と同様の方法で表題化合物を合成した。

HPLC分析 (220 nm): 純度 99 % (保持時間 2.801分)

MS (APCI⁺) 449 (M + 1)

実験例

(1) ヒトCCR5ケモカインレセプターのクローニング

ヒト脾臓 cDNA から PCR 法で CCR5 遺伝子のクローニングを行った。0.5 ng の脾臓 cDNA (東洋紡, QUICK-Clone cDNA) を鋳型とし、Sams n らが報告 (Biochemistry 35 (11), 3362-3367 (1996)) している CCR5 遺伝子塩基配列を参考に作製したプライマーセット

5'-CAGGATCCGATGGATTATCAAGTGTCAGTCCAA-3' と

5'-TCTAGATCACAAGCCCACAGATATTTCTGCTCC-3' を

各 25 pmol ずつ添加し、TaKaRa EX Taq (宝酒造) を使用して、PCR 反応を DNA サーマルサイクラー 480 (パーキンエルマー) にて行った (反応条件: 95℃で1分間、60℃で1分間、75℃で5分間を30サイクル)。その PCR 産物をアガロースゲル電気泳動し、約 1.0 kb の DNA 断片を回収した後、Original TA Cloning Kit (フナコシ) を用いて、CCR5 遺伝子をクローニングした。

(2) ヒトCCR5発現用プラスミドの作製

上記で得られたプラスミドを制限酵素 XbaI (宝酒造) と BamHI (宝酒造) で消化した後、アガロースゲル電気泳動して約 1.0 kb の DNA 断片を回収した。

そのDNA断片とXbaIとBamHIで消化した動物細胞用発現プラスミド pcDNA 3.1 (フナコシ) を混合し、DNA Ligation Kit Ver. 2 (宝酒造) で連結して、大腸菌 JM109 のコンピテントセル (宝酒造) を形質転換することでプラスミド pCKR5 を得た。

【0052】

(3) ヒトCCR5発現用プラスミドのCHO-K1細胞への導入と発現

10%ウシ胎児血清 (ライフテックオリエンタル) を含むハムF12培地 (日本製薬) を用いてティッシュカルチャーフラスコ750ml (ベクトンディキンソン) で生育させたCHO-K1細胞を0.5g/L トリプシン-0.2g/L EDTA (ライフテックオリエンタル) で剥がした後、細胞をPBS (ライフテックオリエンタル) で洗浄して遠心 (1000rpm, 5分) し、PBSで懸濁した。次に、ジーンパルサー (バイオラッド社) を用いて、下記の条件に従って、DNAを細胞に導入した。即ち、0.4cmギャップのキュベットに 8×10^6 細胞と10 μ gのヒトCCR5発現用プラスミド pCKR5を加え、電圧0.25kV、キャパシタンス960 μ F下でエレクトロポレーションした。その後、細胞を10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地に移し、24時間培養後、再び細胞を剥がして遠心し、次に、ジェネティシン (ライフテックオリエンタル) を500 μ g/mlになるように加えた10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で懸濁し、 10^4 細胞/mlとなるように希釈して96ウエルプレート (ベクトンディキンソン) に播種して、ジェネティシン耐性株を得た。

次に、得られたジェネティシン耐性株を96ウエルプレート (ベクトンディキンソン) で培養した後、耐性株の中からCCR5発現細胞を選択した。即ち、200pMの [125 I] -RANTES (アマーシャム) をリガンドとして添加したアッセイバッファー (0.5%BSA, 20mM HEPES (和光純薬, pH7.2) を含むハムF12培地) 中で室温にて40分間結合反応を行い、氷冷したPBSで洗浄後、1M NaOHを50 μ l/ウエルで添加し攪拌して、 γ -カウンターで放射活性を測定することで、リガンドが特異的に結合した細胞、CHO/CCR5株を選択した。

(4) CCR5拮抗作用に基づく化合物の評価

96 ウエルマイクロプレートに 5×10^4 細胞/ウエルで CHO/CCR5 株を播種し、24 時間培養して培地を吸引除去後、試験化合物 ($1 \mu\text{M}$) 含んだアッセイバッファーを各ウエルに加え、リガンドである [^{125}I] - RANTES (アマーシャム) を 100 pM になるように添加後、室温で 40 分間反応した。次に、アッセイバッファーを吸引除去後、冷却した PBS で 2 回洗浄した。次に、 $200 \mu\text{l}$ のマイクロシンチー 20 (パッカード) を各ウエルに加え、トップカウント (パッカード) で放射活性を計測した。

【0053】

前記の方法に従って、試験化合物の CCR5 結合阻害率を測定した。結果を〔表 1〕に示す。

【表 1】

実施例番号	$1.0 \mu\text{M}$ における阻害率 (%)
1	96
7	92
10	100
12	92
13	67

本発明における化合物 (I) を有効成分として含有する CCR5 拮抗剤 (例、HIV 感染症予防治療剤、AIDS 予防治療剤など) は、例えば、次のような処方によって製造することができる。

製剤例

1. カプセル剤

- | | |
|--------------------|--------|
| (1) 実施例 1 で得られた化合物 | 40 mg |
| (2) ラクトース | 70 mg |
| (3) 微結晶セルロース | 9 mg |
| (4) ステアリン酸マグネシウム | 1 mg |
| 1 カプセル | 120 mg |

(1)、(2) と (3) および (4) の $1/2$ を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

【0054】

2. 錠剤

(1) 実施例 10 で得られた化合物	40 mg
(2) ラクトース	58 mg
(3) コーンスターチ	18 mg
(4) 微結晶セルロース	3.5 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg

1 錠 120 mg

(1)、(2)、(3)、(4) の 2/3 および (5) の 1/2 を混和後、顆粒化する。これに残りの (4) および (5) をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

【0055】

【発明の効果】

本発明の式 (I) で表される化合物又はその塩は優れた CCR 5 拮抗作用を有するので、人における種々の HIV の感染症、例えば AIDS の予防ならびに治療のために有利に使用できる。

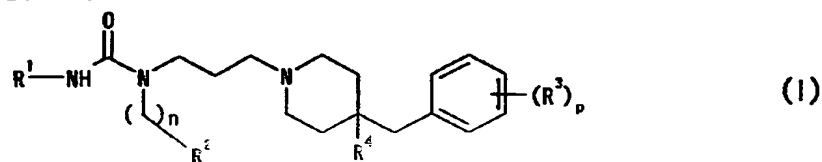
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 優れたCCR5拮抗作用を示し、ヒト末梢血単核球細胞へのHIV感染、特にAIDSの予防・治療薬として有用な化合物を提供する。

【解決手段】 式：

【化1】



(式中、 R^1 は置換基を有していてもよい炭化水素基を、 R^2 は置換基を有していてもよい環状炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 R^3 はハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキル、置換基を有していてもよい C_{1-4} アルコキシ、置換基を有していてもよいアミノ基、ニトロ基またはシアノ基を、 R^4 は水素原子または水酸基を、 n は0または1を、 p は0または1ないし4の整数を示す。)で表される化合物またはその塩。

【選択図】 なし

特平 11-284495

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000002934]

1. 変更年月日 — 1992年 1月22日

[変更理由] 住所変更

住 所 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
氏 名 武田薬品工業株式会社